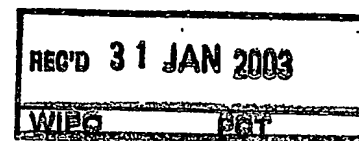




EPO - DG 1
20 01 2003
(44)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**



Aktenzeichen: 102 01 240.7
Anmeldetag: 15. Januar 2002
Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE
Bezeichnung: Substituierte Alkyluracile und ihre Verwendung
IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 09. Januar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Jerofsky

BEST AVAILABLE COPY

Substituierte Alkyluracile und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

Die Aufklärung des molekularen Mechanismus des Zelltodes ist Gegenstand intensiver biomedizinischer Forschungstätigkeit. Ziel ist es dabei, spezifisch wirksame Verbindungen zu finden, die modulierend in diesen Prozess eingreifen. Bei der Untersuchung der einzelnen biochemischen Schritte, die zum Zelltod führen, wurde man auf Poly(ADP-Ribose)-Synthetase (PARS) aufmerksam, ein im Zellkern stark exprimiertes Protein, das an der Reparatur von Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Schäden beteiligt ist [Szabo und Dawson, Trends in Pharmacological Sciences, 19, 287-298 (1998)].

Die Aktivierung von PARS spielt eine wichtige Rolle bei N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- und NO-induzierter Neurotoxizität [Zhang et al., Science, 263, 687-689 (1994); Wallis et al., NeuroReport, 5, 245-248 (1993)], cerebraler Ischämie [Endres et al., J. Cereb. Blood Flow Metabol., 17, 1143-1151 (1997)], traumatischen Gehirnerletzungen [Wallis et al., Brain Res., 710, 169-177 (1996)] und Ischämie/Reperfusionsschäden im Herzen und Skelettmuskel [Thiemermann et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 94, 679-683 (1997)]. Darüber hinaus scheint die Inhibition von PARS einen positiven Effekt auf die Therapie von Arthritis [Szabo et al., Japanese J. Pharm., 75, Supp. I:102 (1997)], Diabetes [Shimabukuro et al., J. Clin. Invest., 100, 290-295 (1997)] und endotoxischem oder septischem Schock [Zingarelli et al., Shock, 5, 258-264 (1996)], Radiosensibilisierung hypoxischer Tumorzellen [Weltin et al., Oncol. Res., 6, 399-403 (1994)], chronischer Colitis [Jijon et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 279, G641-51 (2000)], Hörsturz [Tabuchi et al., Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 110(2), 118-21 (2001)], entzündlichen Erkrankungen der

Lunge wie beispielsweise Asthma und chronische Bronchitis [Cuzzocrea et al., Eur. J. Pharm., 342, 67-76 (1998)] und Krebs zu haben.

Bei Schädigung der DNA durch Einzel- oder Doppelstrangbrüche wird PARS aktiviert, ein Enzym, das polymere ADP-Ribose-Einheiten aus Nikotinamid-Adenosin-Dinukleotid (NAD^+) als Substrat aufbaut. Die gebildeten polymeren ADP-Ribose-Einheiten werden sowohl an PARS selbst als auch an andere Proteine, z.B. Histone, Topoisomerasen und Polymerasen angeknüpft.

Eine verstärkte Aktivierung von PARS führt zu einem massiven NAD^+ -Verbrauch. Die starke Abnahme der NAD^+ -Konzentration und die damit verbundene Behinderung der ATP-Synthese (Abnahme der ATP-Konzentration), bewirkt eine Verschlechterung des energetischen Zustands der Zelle, was zum vorzeitigen Zelltod (Nekrose) führen kann.

Im Herzen führt die Reperfusion von ischämischem Myokard zur Generierung von Radikalen, Neutrophilen-Infiltration, Zerstörung der myokardialen Gewebestruktur, Kontraktionsdysfunktionen und Nekrose. Das während der Reperfusionsphase generierte H_2O_2 reagiert sehr schnell mit NO zu Peroxynitrit. NO, Peroxynitrit und H_2O_2 bewirken DNA-Strangbrüche und führen dadurch zu einer Überstimulation der PARS.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei Reperfusionsschäden ist die Akkumulation von Neutrophilen im reperfundierten Myokard. Die Aktivierung der PARS verstärkt die Infiltration von Neutrophilen durch eine Stimulation der Expression von P-Selektin und ICAM-1.

PARS-Knock-out-Mäuse, die gesund und vermehrungsfähig sind, sind gegenüber Reperfusionsschäden im wesentlichen geschützt. Die Infiltration von Neutrophilen ist um 50 % reduziert und die Struktur des myokardialen Gewebes bleibt während der Reperfusionsphase erhalten.

Niedermolekulare PARS-Inhibitoren wie z.B. 3-Aminobenzamid und 1,5-Dihydroxyisochinolin bewirken bei Ischämie- und Reperfusionsschäden im Herzen und im Gehirn einen Schutz des Gewebes vor nekrotischem Zelltod (Reduktion der Infarktgröße um 30 bis 48 %) und eine Verzögerung der myokardialen und neuronalen Dysfunktion.

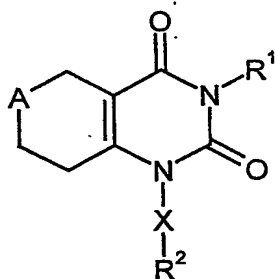
Die bisher in Tierversuchen getesteten PARS-Inhibitoren besitzen allerdings verschiedene Nachteile. So ist z.B. 3-Aminobenzamid ein unspezifischer PARS-Inhibitor, der auch Cytochrome P₄₅₀ inhibiert (Eriksson et al., Toxicology and applied Pharmacology, 136, 324-331 (1996)); 5-Iodo-6-amino-1,2-benzopyron dagegen zeigt starke Nebenwirkungen (Szabo und Dawson, Trends in Pharmacol. Sciences, 19, 287-298 (1998)). Außerdem sind die meisten Inhibitoren nicht sehr potent und zeigen deshalb nur bei einer relativ hohen Dosierung eine Wirkung im Tier (Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 94, 679-683 (1997)).

Aus JP-A-03264579 und Chem. Pharm. Bull. 38 (10), 2726-2732 (1990) sind bicyclische 2,4-(1*H*,3*H*)-Pyrimidindione als 5-HT₂-Antagonisten zur Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten, Depression und anderer mentaler Erkrankungen bekannt. US 5,859,014 offenbart Tetrahydrochinazolindion-Derivate als α_1 -adrenerge Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Prostata-Hypertrophie. WO-A-00/42025 beschreibt Dihydropyrimidinone als PARS-Inhibitoren. In DE-A-1959705 und DE-A-2126148 werden Uracil-Derivate zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln aufgeführt. DE-A-2142317 nennt Uracil-Derivate mit hypnotischen Eigenschaften. Ferner werden in der Literatur verschiedene überbrückte Uracile als Nukleosid-Analoga mit potentieller antiviraler Wirkung beschrieben (z.B. Nucleosides Nucleotides 13 (1-3), 177-196; 13 (4), 891-902 (1994) und J. Med. Chem. 39 (3), 789-795 (1996)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

5 Hierbei wirken die erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Poly(ADP-Ribose)-Synthetase (PARS).

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)



(I),

10

worin

A $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ bedeutet,

15

R^1 Wasserstoff oder Alkoxycarbonyl bedeutet,

R^2 Aryl oder Heteroaryl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Halogen, Cyano, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Formyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Di- und Trifluormethoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hetarylsulfonylamino, $-\text{Y}-\text{OR}^3$ und $-\text{Y}-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein können,

20

worin

25

Y CH_2 , $\text{C}(=\text{O})$ oder $^*\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-CHR}^5$ bedeutet,

worin * die Anknüpfungsstelle zum Aromaten oder Heteroaromaten bedeutet,

5 R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy-carbonyl bedeuten
oder

10 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom N, O oder S im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy, Alkoxy-carbonyl oder Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, substituiert ist,

15 R^5 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, das seinerseits durch Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Guanidino, Imidazolyl, Indolyl, Mercapto oder Methylthio substituiert sein kann,

20 oder

R^3 und R^5 gemeinsam für Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl stehen,

und

25

X Alkandiyl, worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit

Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

10 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylsulfonylamino und Alkoxy-carbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

15 Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20 Alkylamino steht für einen Aminorest mit einem oder zwei, unabhängig voneinander gewählten, Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

25 Alkylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, n-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert.-Butylsulfonylamino, n-Pentylsulfonylamino und n-Hexylsulfonylamino.

30 Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Alkandiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise und vorzugsweise für Methylen, Ethan-1,2-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-1,3-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methylpentan-2,4-diyl.

Wenn eine Methylengruppe des Alkandiyl-Rests gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist, seien beispielsweise und vorzugsweise genannt: 3-Oxa-butan-1,4-diyl, 4-Oxa-butan-1,4-diyl, 3-Oxa-pentan-1,5-diyl, 4-Oxa-pentan-1,5-diyl, 4-Oxa-hexan-1,6-diyl.

Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit in der Regel 2 bis 6, bevorzugt 2 bis 4, besonders bevorzugt 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, beispielsweise und vorzugsweise für Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl, n-But-2-en-1-yl.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Aryl per se und "Aryl" in Arylsulfonylamino steht für einen mono-, bi- oder tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Arylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenylsulfonylamino, Naphtylsulfonylamino und Phenanthrenylsulfonylamino.

Heteroaryl per se und "Hetaryl" in Hetarylsulfonylamino steht für einen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Rest mit in der Regel 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Hetarylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Pyridylsulfonylamino, Thienylsulfonylamino und Pyrazolylsulfonylamino.

5 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

10

A $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{S}-$ bedeutet,

R^1 Wasserstoff bedeutet,

15

R^2 Phenyl, Pyridyl, Pyrazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Halogen, Phenyl, Benzyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxy, Formyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxy, Aminosulfonyl und $-\text{Y-NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein können,

20

worin

Y CH_2 , $^*\text{-NH-C(=O)-CH}_2-$ oder $^*\text{-NH-C(=O)-CH(CH}_3\text{)-}$ bedeutet,

25

worin * die Anknüpfungsstelle zum Aromaten oder Heteroaromaten bedeutet,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ -Alkenyl oder $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxycarbonyl bedeuten

30

oder

5 R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom N oder O im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl oder (C_1-C_4) -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, substituiert ist,

10 und

X (C_1-C_4) -Alkandiyl bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

15 worin

A -S- bedeutet,

20 R^1 Wasserstoff bedeutet,

R^2 Phenyl oder Imidazolyl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl und
25 -Y-NR³R⁴ substituiert sein können,

worin

Y CH₂ oder *-NH-C(=O)-CH₂- bedeutet,

30 worin * die Anknüpfungsstelle zu Phenyl oder Imidazolyl bedeutet,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert sind, Allyl oder Methoxycarbonyl bedeuten

5 oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl oder Morpholin-4-yl bedeuten

10

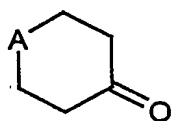
und

X Ethan-1,2-diyl, Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl bedeutet.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei man

Verbindungen der Formel (II)



(II),

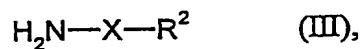
20

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung besitzt,

25

mit Verbindungen der Formel (III)

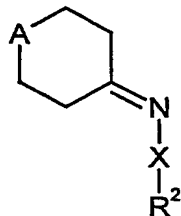


in welcher

X und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen,

zu Verbindungen der Formel (IV)

5



(IV),

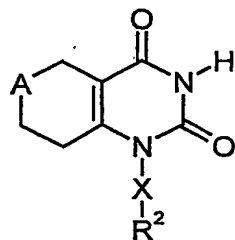
in welcher

A, X und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen,

10

umsetzt,

anschließend mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen der Formel (Ia)



(Ia),

15

in welcher

A, X und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen und R¹ für Wasserstoff steht,

20

umsetzt,

und gegebenenfalls Verbindungen der Formel (Ia) mit Verbindungen der Formel (V)



in welcher

- 5 R^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt aber ungleich Wasserstoff ist und Z für eine Abgangsgruppe steht,

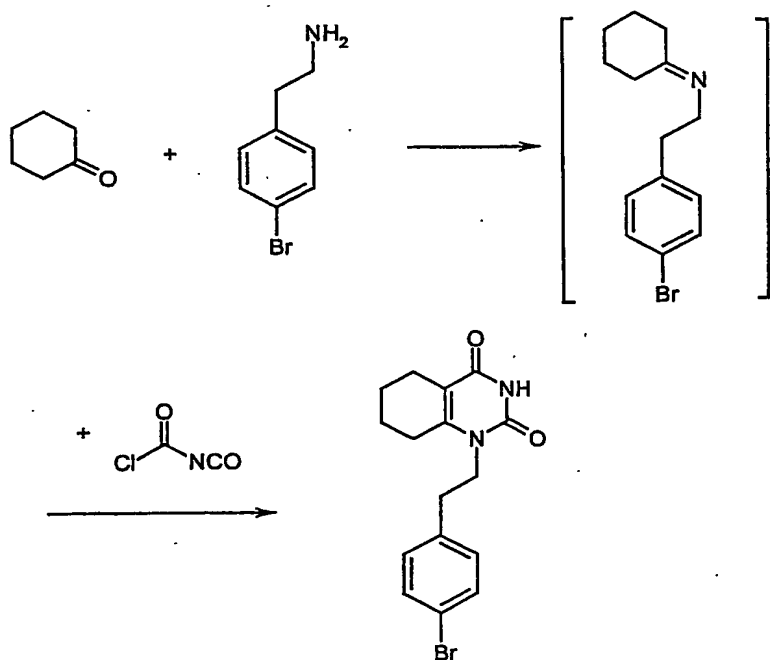
zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, in denen R^1 ungleich Wasserstoff ist.

- 10 Bei den so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können sich weitere Derivatisierungen, die nach üblichen Methoden durchgeführt werden, anschließen.

Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls anschließend durch Umsetzung z.B. mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt werden.

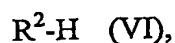
15

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) kann durch folgendes Formelschemat beispielhaft erläutert werden:



Die Verbindungen der Formel (III) sind käuflich erhältlich, literaturbekannt oder nach üblichen Methoden oder analog der bei den Beispielen beschriebenen Reaktionsschritte herstellbar. Für den Fall, dass R^2 für über ein Stickstoffatom verknüpftes Heteroaryl steht, können Verbindungen der Formel (III) beispielsweise hergestellt werden,

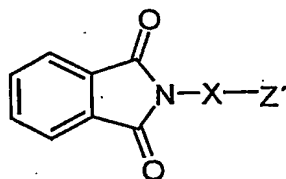
indem man Verbindungen der Formel (VI)



in welcher

R^2 für Heteroaryl steht, das über ein Stickstoffatom mit dem Wasserstoffatom verknüpft ist,

mit Verbindungen der Formel (VII)

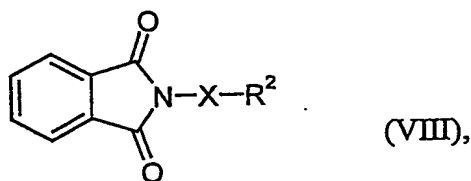


(VII),

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung besitzt und Z' für eine Abgangsgruppe steht,

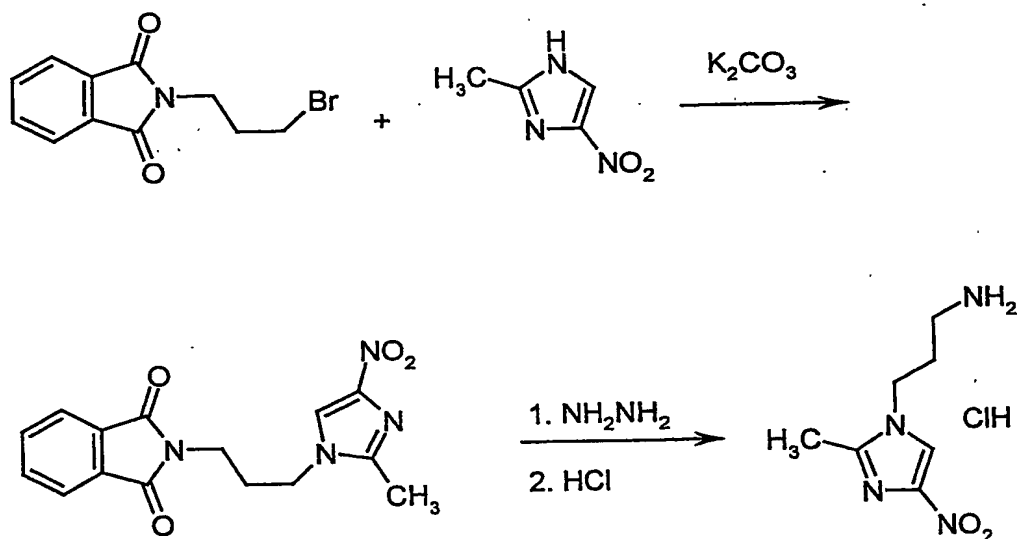
zu Verbindungen der Formel (VIII)



umsetzt und anschließend die Phtalimidgruppe abspaltet.

5

Das folgende Reaktionsschema verdeutlicht die Reaktionssequenz:



10

Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, oder Wasser. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, oder sonstige Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril oder Pyridin oder deren Mischungen.

15

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis 150°C .

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, N-Methylmorpholin, 4-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

Der Reaktionsschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) erfolgt vorzugsweise in Toluol als Lösungsmittel. Der Temperaturbereich für diese Reaktion liegt insbesondere zwischen 80°C und 120°C . Außerdem kann die Reaktion gegebenenfalls durch Zusatz von katalytischen Mengen Säure, bevorzugt organischer Sulfonsäure, insbesondere Camphersulfonsäure, beschleunigt werden.

Die Umsetzung von Verbindungen (IV) mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen (Ia) erfolgt vorzugsweise in Toluol als Lösungsmittel. Hierbei erfolgt die Zugabe von Chlorcarbonylisocyanat vorzugsweise bei Raumtemperatur, die weitere Reaktion erfolgt dann insbesondere in einem Temperaturbereich zwischen 80°C und 120°C .

Im Falle der Umsetzung (Ia) + (V) \rightarrow (I) kommt als Abgangsgruppe Z bei Verbindungen der Formel (V) beispielsweise in Frage: Halogen oder 1-Imidazolyl. Bevorzugt ist Chlor.

Die Umsetzung (VI) + (VII) \rightarrow (VIII) erfolgt vorzugsweise in Dimethylformamid als Lösungsmittel mit Kaliumcarbonat als Base. Der bevorzugte Temperaturbereich für diese Reaktion liegt zwischen 20°C und 130°C. Als Abgangsgruppe Z' in Verbindungen der Formel (VII) können beispielsweise Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat verwendet werden, bevorzugt ist Brom.

Die in der vorstehenden Reaktion erhaltenen Verbindungen der Formel (VIII) werden vorzugsweise in Ethanol als Lösungsmittel mit wässriger Hydrazinhydratlösung in einem Temperaturbereich von 50°C bis 80°C weiter umgesetzt, wobei die Phtalimid-Gruppe abgespalten wird. Durch Zugabe einer Säure, vorzugsweise wässriger Salzsäure, können die Amine der Formel (III) in Form ihrer Salze erhalten werden.

Die Verbindungen der Formeln (II), (V), (VI) und (VII) sind käuflich erhältlich, literaturbekannt oder nach üblichen Methoden oder analog der bei den Beispielen beschriebenen Reaktionsschritte herstellbar.

Die Verbindungen der Formel (I) zeigen überraschenderweise ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Ischämie- und Reperfusionsschäden im Herzen (nach akutem Infarkt), im Gehirn (nach Schlaganfall) oder Skelettmuskel, kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. instabiler Angina pectoris und Arteriosklerose, neuronalen und neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Epilepsie, chronischer Schmerz, Alzheimer Erkrankung und Parkinson Erkrankung, traumatischen Gehirnverletzungen, septischem Schock sowie Arthritis, Diabetes, chronischer Colitis,

Hörsturz, entzündlichen Erkrankungen der Lunge wie z.B. Asthma und chronische Bronchitis und Krebs eingesetzt werden.

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

15 Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von akutem Myokardinfarkt auch in Kombination mit einem oder mehreren der folgenden Arzneimitteln, die zur Standardtherapie von akutem Myokardinfarkt gehören, eingesetzt werden: Calciumkanalblocker (wie z.B. Nifedipin, Diltiazem, Verapamil), Nitrovasodilatoren (wie z.B. Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Isosorbid-5-mono-nitrat, Molsidomin), beta-Blockern (wie z.B. Metoprolol, Atenolol, Propranolol, Solatol), Thrombozytenaggregationshemmern (wie z.B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel), Thrombolytika (Fibrinolytika) (wie z.B. Streptokinase, Alteplase, Reteplase, Urokinase, Anistreplase), Antikoagulantien (wie z.B. Heparin, Warfarin, Phenprocoumarin, niedermolekulare Heparine), ACE-Hemmer (wie z.B. Enalapril), Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (wie z.B. Tirofiban, Eptifibatid), Antiarrhythmika (wie z.B. Lidocain, Amiodaron) und beta-
20 Adrenerge Agonisten (wie z.B. Dopamin, Dobutamin).
25

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat, be-
30 beispielsweise in Form eines wirkstoffhaltigen Stents.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

5 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

10 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

25 Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung pharmazeutisch unbedenklicher Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100, vorzugsweise 0,05 bis 50 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,01 bis 50 insbesondere 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**1) Testbeschreibung PARS-Inhibitionstest (in vitro)**

5 Die Wirksamkeit von Substanzen als PARS-Inhibitoren wird in Anlehnung an die Methode von Ushiro geprüft [Ushiro et al., J. Biol. Chem., 262, 2352-2357 (1987)]. Dazu wird rekombinant exprimierte (Bac-To-Bac, Baculo virus expression system; Instruction Manual; Life Technologies) humanes PARS-Enzym in einem Puffer, der radioaktiv markiertes [^{14}C]-NAD $^{+}$ enthält, aktiviert. Die synthetisierten Poly(ADP-Ribose)-Einheiten werden durch Trichloressigsäure präzipitiert und der Anteil an markiertem Protein durch Szintillationsmessungen bestimmt. Die Inkubation von PARS mit Inhibitoren führt zur Abnahme des Anteils an markiertem Protein und somit zu einer geringeren Radioaktivität.

15 Die Inhibition der PARS-Aktivität kann als %-Wert der PARS-Inhibition bei Inkubation mit verschiedenen Substanzen oder als die Konzentration, bei der 50 % des Enzyms gehemmt sind, d. h. als IC $_{50}$ -Wert dargestellt werden.

Material

20 Puffer: 100 mM 2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol (Tris) -HCl, pH 7.4
10 mM MgCl $_2$
1 mM Dithiothreitol (DTT)
Tris-HCl und MgCl $_2$ werden in Wasser gelöst, DTT wird aus einer 100 mM wässrigen Ausgangslösung (gelagert bei -20°C) dazugegeben
25 und der pH-Wert wird mit konzentrierter HCl auf 7,4 eingestellt.

DNA: 1 mg/ml Kalbsthymus-DNA

1 mg/ml Kalbsthymus-DNA (Fa. Sigma) wird in Wasser gelöst und sonifiziert, um Strangbrüche zu induzieren. 500 µl Aliquots wurden bei -20°C gelagert.

5

Histone: 10 mg/ml Typ IIA Histone, Kalbsthymus

10 mg/ml lyophilisierte Histone (Fa. Sigma) werden in Wasser gelöst. 500 µl Aliquots werden bei -20°C gelagert.

10

NAD⁺ Mix: 2 mM NAD⁺ in Puffer

NAD⁺ (Fa. Sigma) Lösungen werden frisch vor jedem Test hergestellt. 3 µl markiertes [¹⁴C]-NAD⁺ (2,8 kBq, Fa. Amersham) wird zu jeweils 7 µl kalter NAD⁺ Lösung gegeben.

15

Trichloressigsäure (TCA): TCA wird als 10 gew.-%ige Lösung bei 4°C gelagert.

PARS: Humanes PARS-Protein wird rekombinant im Baculo-Virus-System exprimiert (Bac-To-Bac, Baculo virus expression system; Instruction Manual; Life Technologies) und aufgereinigt. 500 µl Aliquots werden bei -80°C gelagert.

20

Methoden

Die zu testenden Verbindungen werden in einer Konzentration von 10 mM in DMSO (Dimethylsulfoxid) gelöst. Der Assay wird in tiefen 96-Loch Platten durchgeführt. Pro Loch werden 70 µl Puffer, 10 µl DNA, 10 µl Histone, 10 µl NAD⁺/[¹⁴C]-NAD⁺ Mix und 0,5-5 µl PARS (ca. 10.000 cpm/Test) mit 1 µl der Verbindungen (Endkonzentration 0,001-10 µM) in einem Gesamtvolumen von ca. 110 µl zusammengegeben. Nach 10 min. Inkubation bei Raumtemperatur wird 1 ml eiskalte TCA-Lösung hinzugefügt und die präzipitierten, markierten Proteine mit Hilfe eines Harvesters (Fa. Scatron) auf ein Filterpapier (Printed Filter Mat A; Fa. Wallac) gesaugt. Der Filter wird getrocknet, mit einem Scintillation-Sheet (Multilex A; Fa.

25

30

Wallac) zusammen eingeschmolzen und in einem β -Counter für 1 min. pro Loch gemessen.

Ergebnisse des PARS-Inhibitionstests

5 Neben den Substanzen, die in dieser Anmeldung beschrieben sind, wird auch der bekannte PARS-Inhibitor 1,5-Dihydroxyisochinolin (DHCH) als Referenzsubstanz getestet. Die Ergebnisse des Tests sind als IC_{50} -Werte für die Inhibition der PARS angegeben.

10 Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: PARS-Inhibition (in vitro)

Beispiel	IC_{50} [nM]
DHCH	300
1	60
6	50
8	85
40	20
53	80
56	75
62	800

2) Testbeschreibung Zellprotektionsassay (in vitro)

In Anlehnung an eine von Bowes [Bowes et al., Br. J. Pharmacol., 124, 1760-1766 (1998)] beschriebene Methode wird in einem Zellprotektionsassay die Fähigkeit von PARS-Inhibitoren untersucht, Zellen vor dem durch Inkubation mit H_2O_2 induzierten Zelltod zu schützen. Die Inkubation von Endothelzellen mit H_2O_2 führt zur Generierung von DNA-Strangbrüchen, die wiederum die PARS aktivieren, wodurch es zu einer drastischen Energieabnahme in den Zellen und zum Zelltod kommt. Lebende Zellen werden durch einen im Elektronen-Transport-System der Mitochondrien umgesetzten fluorimetrischen Redox-Indikator (Alamar blue) quantifiziert.

Im Detail werden 7500 MHEC5-T Zellen/Loch (DSM ACC 336; German collection of microorganisms and cell cultures) als 4-fach Bestimmung auf einer 96-Loch-Platte ausgesät. Nach 24 Stunden werden die Zellen mit 3 mM wässriger H_2O_2 -Lösung und verschiedenen Konzentrationen der Substanzen in Gegenwart von 6 Vol.-% Alamar blue-Lösung im Medium für 5 Std. bei 37°C inkubiert. Als Referenzsubstanz wird 10 μM 1,5-Dihydroxyisochinolin (DHCH) -Lösung verwendet. Nach der Inkubation wird die Fluoreszenz bei 530-560 nm Anregungswellenlänge und 590 nm Emissionswellenlänge gemessen. Der %-Wert der Zellprotektion wird berechnet als die Differenz zwischen den lebenden Zellen, die nur mit H_2O_2 , und den Zellen, die mit H_2O_2 und PARS-Inhibitor behandelt werden. Als interner Standard wird dabei 10 μM DHCH verwendet und gleich 100 % Protektion gesetzt. Die erhaltenen Werte der anderen Substanzen werden zu diesem Wert in Relation gesetzt.

Ergebnisse des Zellprotektionassays:

Beispiele für die Protektion von Endothelzellen durch PARS-Inhibitoren sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt. Die EC_{50} -Werte geben die Konzentration an, bei der 50 % der maximalen Zell-Protektion erreicht werden, wobei die maximale Protektion durch 10 μM DHCH als 100 % Wert gesetzt wurde. DHCH hat einen EC_{50} -Wert von 2 μM .

Tabelle 2: Zellprotektion (in vitro)

Beispiel	EC ₅₀ [nM]
5	150
61	100
65	90
66	650
76	500

5

3) Testbeschreibung „Working heart“-Modell (in vivo)

10

Für Untersuchungen am isolierten Herzen im „working heart“-Modus [Bardenheuer und Schrader, Circulation Res., 51, 263 (1983)] werden isolierte Rattenherzen zur Generierung einer globalen Ischämie einer 60-minütigen „low-flow“-Phase unterworfen und die Wirkung der Substanzen auf die Wiederherstellung des linksventrikulären Drucks (LVP_{max}) und der Kontraktionskraft (dP/dt) während der Reperfusionphase hin untersucht. Als Kontrollsubstanz wird 1,5-Dihydroxyisochinolin verwendet.

15

B Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Abkürzungen werden in der Beschreibung der Beispiele verwendet:

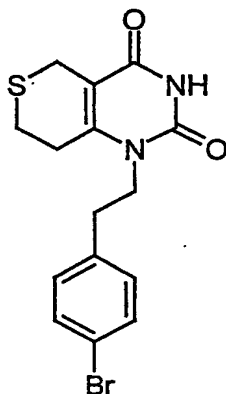
20

DMF = N,N-Dimethylformamid
 DMAP = 4-Dimethylaminopyridin
 EDC = N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
 HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

Beispiel 1

25

1-[2-(4-Bromphenyl)ethyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



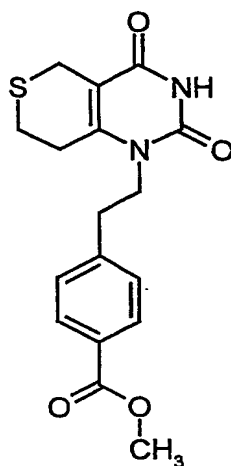
10 g (50.0 mmol) 4-(Bromphenyl)ethylamin und 6.39 g (55.0 mmol) Tetrahydrothio-
 5 pyran-4-on werden in 250 ml Toluol vorgelegt, mit einer Spatelspitze Campher-
 sulfonsäure versetzt und 1.5 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erwärmt.
 Anschließend lässt man die Reaktionslösung unter Argon abkühlen und gibt bei
 Raumtemperatur 4.0 ml (50.0 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Nach ein-
 stündigem Erhitzen auf 100°C entfernt man nach Abkühlen des Reaktionsgemisches
 10 das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird mit wässriger
 Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extra-
 hiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen
 und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im
 Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand aus Ethylacetat kristallisiert. Das
 15 Produkt wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Es werden 13.9 g
 (37.8 mmol, 74 % d.Th. Ausbeute) eines Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.44-2.55 (m, 2H), 2.73-2.92 (m, 6H), 3.34-
 3.43 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 11.46 (s, 1H)

20 MS (ESIpos): m/z = 366.7 ($M+H$) $^+$

Beispiel 2

4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-
 yl)ethyl]benzoesäuremethylester



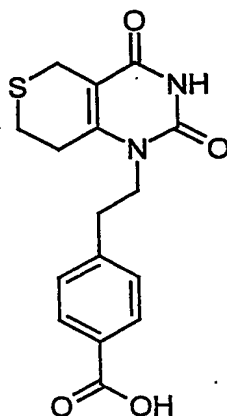
62 mg (0.15 mmol) 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan und 31 mg (0.14 mmol) Palladium(II)acetat werden in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt. Der Kolben wird mit Kohlenmonoxid-Gas durchspült und anschließend wird eine Lösung aus 500 mg (1.36 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in DMF (15 ml) in den vorbereiteten Kolben überführt. Man versetzt mit 1.90 ml (13.6 mmol) Triethylamin, 10 ml (246.8 mmol) Methanol und erwärmt das Reaktionsgemisch auf 120°C. Nach fünfstündiger Reaktionszeit lässt man die Lösung abkühlen und versetzt sie mit wenig Wasser. Anschließend extrahiert man dreimal mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand aus Diethylether/Ethylacetat kristallisiert. Man erhält 366 mg (1.1 mmol, 78 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.70–2.90 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 11.43 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 346.8 (M+H)⁺

Beispiel 3

4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)ethyl]benzoesäure



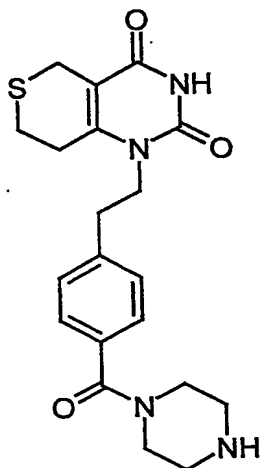
Zu einer Lösung aus 580 mg (1.67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 in Methanol
5 (27 ml) und Wasser (9 ml) wird 200 mg (8.4 mmol) Lithiumhydroxid gegeben und
die Reaktionsmischung anschließend auf 50°C erwärmt. Nach vierstündiger Reak-
tionszeit entfernt man das Methanol im Vakuum. Die verbleibende wässrige Phase
wird mit wässriger Salzsäure (6 N) auf pH 1 eingestellt (Eisbadkühlung). An-
schließend wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit
10 gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.
Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene
Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x
40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm)
gereinigt. Man erhält 210 mg (0.63 mmol, 38 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung
15 als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.82 (s, 4H), 2.93 (t, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.96 (t,
2H), 7.36 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 11.45 (s, 1H), 12.91 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 332.7 ($M+H$) $^+$

Beispiel 4

1-{2-[4-(1-Piperazinylcarbonyl)phenyl]ethyl}-1,5,7,8-tetrahydro-2H-
thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



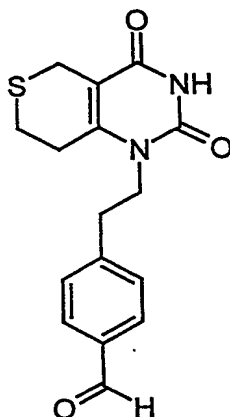
Eine Lösung aus 50 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3, 22 mg
 (0.17 mmol) HOBt und 33 mg (0.17 mmol) EDC in DMF (5 ml) wird 30 Minuten bei
 5 Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 26 mg (0.30 mmol) Piperazin,
 46 mg 4-Methylmorpholin (0.45 mmol) und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben
 und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird die Reaktions-
 lösung direkt mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x
 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm)
 10 aufgetrennt. Man erhält 11.5 mg (24.4 µmol, 16 % d.Th. Ausbeute) der Titel-
 verbindung.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.65–2.70 (m, 6H), 2.70–2.82 (m, 2H), 2.90 (t,
 2H), 3.33 (s, 2H), 3.38–3.68 (m, 4H), 3.95 (t, 2H), 7.30 (d, 2H), 8.30 (d, 2H)

MS (ESIpos): m/z = 401.3 (M+H)⁺

Beispiel 5

4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-
 yl)ethyl]benzaldehyd



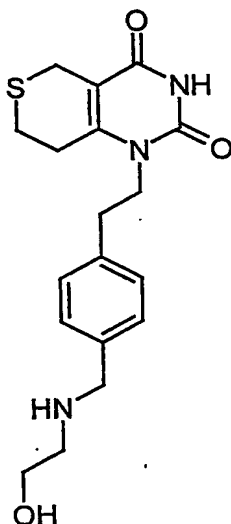
Eine Lösung aus 1 g (2.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in Tetrahydrofuran (50 ml) wird auf -78°C heruntergekühlt. Hierzu tropft man 3.5 ml (5.58 mmol) einer Lösung aus n-Butyllithium (1.6 M) in n-Hexan und setzt anschließend 3.1 g (27.2 mmol) n-Formylpiperidin hinzu. Nach der Zugabe erwärmt man auf -20°C und rührt 18 h. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf -10°C erwärmt und mit 10 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/ Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) gereinigt. Man erhält 257 mg (0.81 mmol, 30 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.76–2.86 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.98 (s, 1H), 11.45 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 316.8 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Beispiel 6

1-[2-(4-[(2-Hydroxyethyl)amino]methyl)phenyl]ethyl-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano-[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



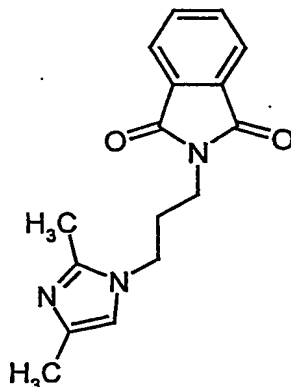
Eine Lösung aus 200 mg (0.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 und 386 mg
 (6.3 mmol) 2-Aminoethanol in 1,2-Dichlorethan (20 ml) wird mit 201 mg
 (0.95 mmol) Natriumtriaceoxyborhydrid und 0.072 ml (1.26 mmol) Eisessig ver-
 setzt. Nach dreistündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird konzentrierte
 wässrige Ammoniaklösung hinzugegeben und anschließend dreimal mit Dichlor-
 methan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter
 wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.
 Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene
 Rückstand mittels Chromatographie über Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/
 Methanol/Ammoniak) getrennt. Man erhält 170 mg (0.47 mmol, 74% d.Th. Aus-
 beute) der Titelverbindung als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.52 (t, 2H), 2.68–2.89 (m, 6H), 3.33 (s, 2H),
 3.45 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.42 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.24 (d, 2H)
 MS (ESIpos): m/z = 362 ($M+H$)⁺

Beispiel 7

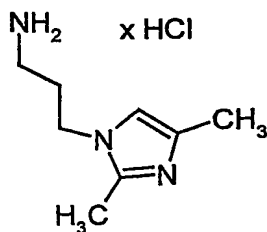
1-[3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thio-
 pyrano[4,3-d]-pyrimidin-2,4(3H)-dion

a) 2-[3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



- 5 Eine Lösung aus 2 g (20.8 mmol) 2,4-Dimethylimidazol, 5.9 g (21.8 mmol) 3-(Brompropyl)phthalimid und 3 g (21.8 mmol) Kaliumcarbonat in DMF (30 ml) wird 2 h auf 110°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit wenig Wasser und extrahiert die Mischung dreimal mit Ethylacetat. Die organische Phase wird anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über
- 10 Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man einen Rückstand, der im nächsten Schritt direkt weiter umgesetzt wird.

b) 3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propylamin-Hydrochlorid



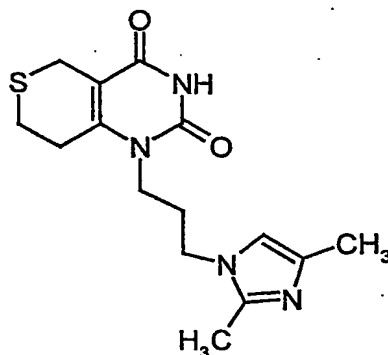
15

- Eine Lösung des im Herstellungsschritt 1 erhaltenen 2-[3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dions (Rohprodukt) in Ethanol (50 ml) wird mit 8.8 ml (42.7 mmol) einer 24%-igen wässrigen Hydrazinhydrat-Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch für 2 h auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach Ab-
- 20

kühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur und Reduktion des Lösungsmittels im Vakuum auf ca. ein Drittel des Volumens wird der dabei ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit wenig Ethanol gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird mit konzentrierter wässriger Salzsäure (50 ml) versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit konz. wässriger Salzsäure gewaschen und das erhaltene Filtrat nun komplett im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 1.2 g (6.5 mmol; 31 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung, welche ohne weitere Reinigung direkt im nächsten Schritt umgesetzt wird.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.05 (t, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.62–2.94 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 7.41 (s, 1H)
MS (ESIpos): m/z = 154.1 (M+H)⁺

c) 1-[3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



Eine Lösung aus 1.2 g (6.5 mmol) 3-(2,4-Dimethyl-1H-imidazol-1-yl)propylamin-Hydrochlorid (siehe 2. Herstellungsschritt) in ca. 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingeengt (Freisetzung des Amins), der Rückstand in 50 ml Toluol suspendiert, mit 663 mg (5.7 mmol) Tetrahydrothiopyran-4-on und einer Spatelspitze Camphersulfonsäure versetzt und 1.5 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erwärmt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und gibt

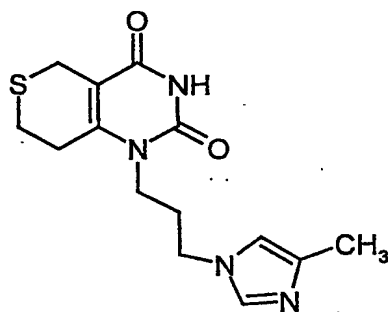
0.5 ml (6.2 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Nach einstündigem erneuten Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 100°C entfernt man nach Abkühlen des Reaktionsgemisches das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Eluent: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak). Es werden 590 mg (1.8 mmol; 32% d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als beigefarbener Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.91 (t, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.27–3.49 (m, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 6.77 (s, 1H), 11.41 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 321 ($M+H$) $^+$

Beispiel 8

1-[3-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



Analog zur Vorschrift für Beispiel 7 a) und b) wird ausgehend von 5 g (60.9 mmol) 4-Methyl-1H-imidazol in zwei Stufen 3-(4-Methyl-1H-imidazol-1-yl)-1-propanamin-Hydrochlorid hergestellt (3.78 g, 21.5 mmol, 35% d.Th. Ausbeute). Analog zur Vorschrift für Beispiel 7 c) erhält man nach Freisetzung des Amins und Umsetzung mit Tetrahydrothiopyran-4-on (2.2 g, 18.97 mmol) und Chlorcarbonylisocyanat (1.67 ml, 20.69 mmol) ein Rohprodukt, welches mittels präparativer HPLC-Chromatographie (Säule: Kromasil 100 C 18, 250 x 20 mm; Eluent: Methanol/0.2 %ige wässrige Trifluoressigsäure; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion bei 274 nm) aufge-

reinigt wird. Man erhält 125 mg (0.4 mmol, 2% d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als freie Base und 304 mg (0.7 mmol, 4% d.Th. Ausbeute) als entsprechendes Tri-fluoracetat-Salz.

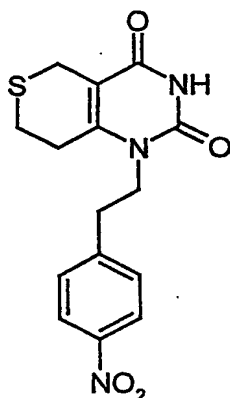
5 Analytik der freien Base:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.98 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.23–3.48 (m, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 11.49 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 307 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

10 **Beispiel 9**

1-[2-(4-Nitrophenyl)ethyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



15 Eine Lösung aus 5.7 g (28.1 mmol) 4-Nitrophenylethylamin und 3.6 g (30.9 mmol) Tetrahydrothiopyran-4-on in 100 ml Toluol wird mit einer Spatelspitze Campher-sulfonsäure versetzt und 1.5 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erwärmt.

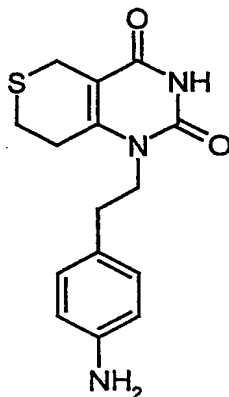
20 Anschließend lässt man die Reaktionslösung unter Argon abkühlen und gibt bei Raumtemperatur 2.7 ml (33.8 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Nach einstündigem Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 100°C entfernt man nach Abkühlen auf Raumtemperatur das Lösungsmittel im Vakuum. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (ca. 100 ml) verrührt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit wenig

Wasser/Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 7.3 g (21.9 mmol; 75 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.78–2.90 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 3.30–3.42 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 11.43 (s, 1H)
MS (ESIpos): m/z = 333.8 (M+H) $^+$

Beispiel 10

- 10 1-[2-(4-Aminophenyl)ethyl]-1,5,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-2,4(3H)-dion



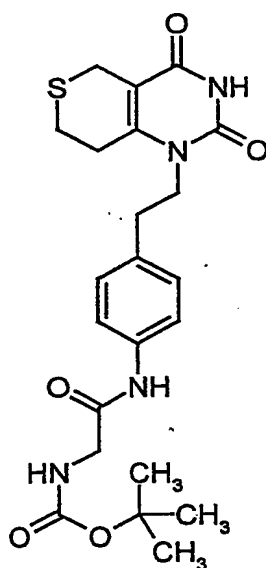
- 15 Eine Suspension aus 1 g (3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in Methanol (100 ml) und Tetrahydrofuran (100 ml) wird mit 320 mg (0.30 mmol) Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht in einer hydrostatischen Wasserstoffatmosphäre hydriert. Anschließend filtriert man über Celite und wäscht mit Methanol nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt
20 und der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) gereinigt. Man erhält 417 mg (1.37 mmol; 45 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.65 (t, 2H), 2.72–2.82 (m, 4H), 3.29–3.40 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.49 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 11.42 (s, 1H)

MS (ESIpos): m/z = 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5 Beispiel 11

N-{4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)ethyl]phenyl-*n*-tert.-butoxycarbonyl-glycinamid



10

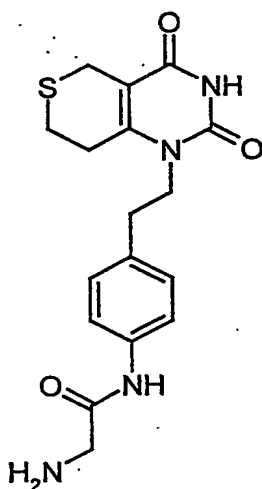
Eine Lösung aus 173 mg (0.99 mmol) *N*-(tert.-Butoxycarbonyl)glycin, 98 mg (0.73 mmol) HOBt und 145 mg (0.76 mmol) EDC in DMF (5 ml) wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 200 mg (0.66 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10, 0.22 ml (2.0 mmol) 4-Methylmorpholin und eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird die Reaktionslösung direkt mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) aufgetrennt. Man erhält 243 mg (0.53 mmol; 80 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.40 (s, 9H), 2.68–2.85 (m, 6H), 3.43 (m, 2H), 3.63–3.75 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 9.90 (s, 1H)
 MS (ESIpos): m/z = 461 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 Beispiel 12

N-{4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-thiopyrano[4,3-d]pyrimidin-1(5H)-yl)ethyl]phenyl-glycinamid



10

Eine Lösung aus 200 mg (0.43 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 in Dichlormethan (4 ml) wird mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit wenig Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: Kromasil 100 C 18.5 mm; 250 x 40 mm; Eluent: Acetonitril/Wasser; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion bei 254 nm) gereinigt. Man erhält 46 mg (0.13 mmol, 29 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

15

20

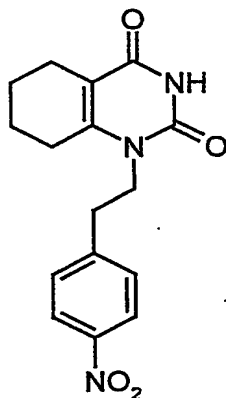
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.69–2.89 (m, 6H), 3.14–3.55 (m, 4H), 3.9 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.57 (d, 2H)

MS (ESIpos): $m/z = 361$ ($M+H$)⁺

Beispiel 13

1-[2-(4-Nitrophenyl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(1H,3H)-quinazolindion

5



10

Eine Mischung aus 7.35 g (44.2 mmol) 2-(4-Nitrophenyl)ethylamin und 4.3 g (44.2 mmol) Cyclohexanon in 300 ml Toluol wird mit einer Spatelspitze Camphersulfonsäure versetzt und 3 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluss erwärmt. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung abkühlen und gibt bei Raumtemperatur 3.6 ml (44.2 mmol) Chlorcarbonylisocyanat hinzu. Nach einstündigem Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 130°C entfernt man nach Abkühlen auf Raumtemperatur das Lösungsmittel im Vakuum. Der erhaltene Rückstand wird aus Ethylacetat kristallisiert, der Feststoff abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 10.2 g (32.3 mmol; 73 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als gelblich gefärbten Feststoff.

15

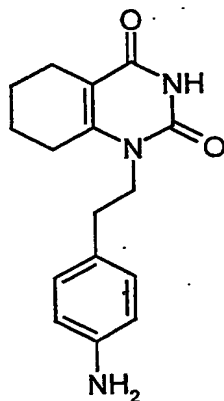
20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.44\text{--}1.74$ (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.42–2.59 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 11.25 (s, 1H)

MS (ESIpos): $m/z = 316$ ($M+H$)⁺

Beispiel 14

1-[2-(4-Aminophenyl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydro-2,4(1H,3H)-quinazolindion



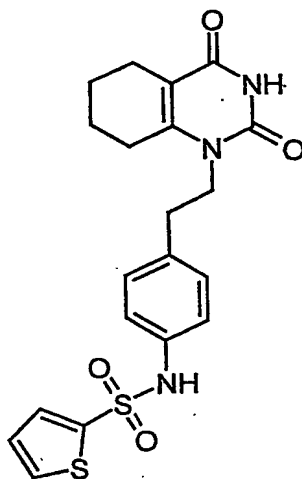
5 Eine Suspension aus 1.8 g (5.7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 in Methanol (45 ml) und Tetrahydrofuran (90 ml) wird mit 180 mg Palladium (10%-ig auf Aktivkohle) versetzt und über Nacht unter hydrostatischer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach Filtration über Celite und Waschen mit Methanol wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus Ethylacetat umkristallisiert; der
10 Feststoff abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.0 g (3.5 mmol; 61% d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40-1.70 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.49 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 11.20 (s, 1H)

15 MS (ESIpos): m/z = 286 (M+H)⁺

Beispiel 15

***N*-{4-[2-(2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1(2H)-quinazolinyl)ethyl]phenyl}-2-thiophensulfonamid**

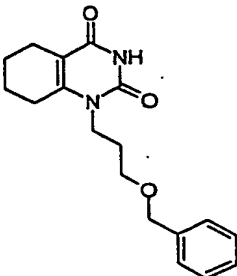
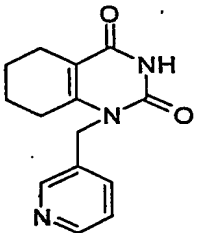
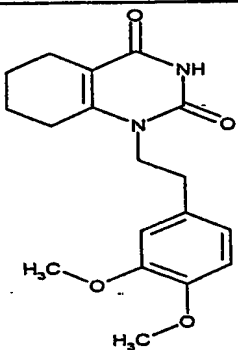
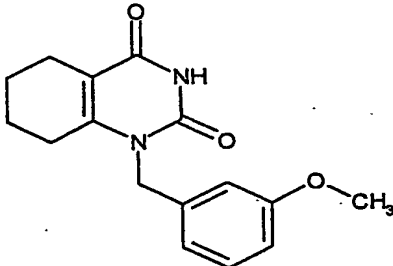
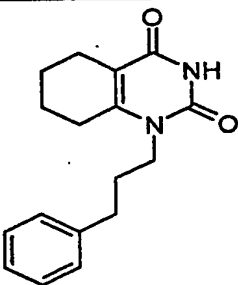


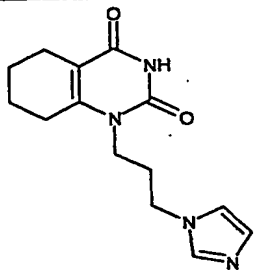
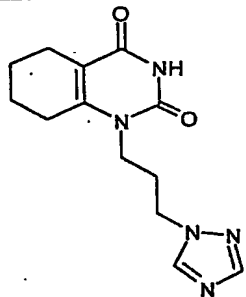
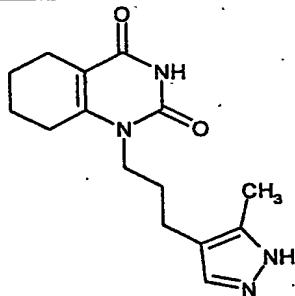
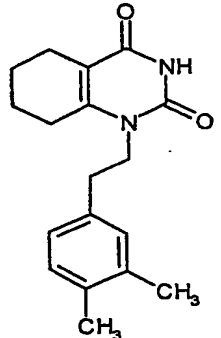
Eine Lösung aus 50 mg (0.18 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 in Pyridin (2.5 ml) wird mit 32 mg (0.18 mmol) 2-Thiophensulfonylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit wenig Wasser versetzt, mit wässriger Salzsäure (2 N) pH-neutral gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 32.5 mg (0.8 mmol; 40 % d.Th. Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

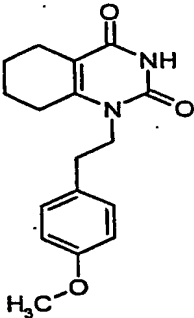
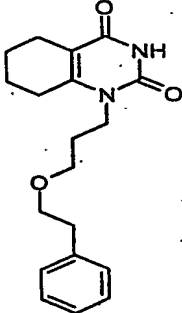
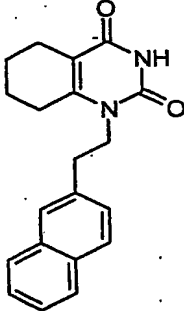
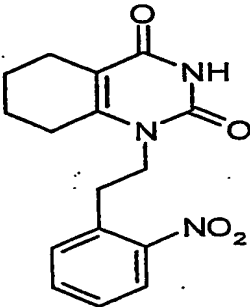
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.38-1.59 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 7.00-7.14 (m, 5H), 7.51 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 11.21 (s, 1H)

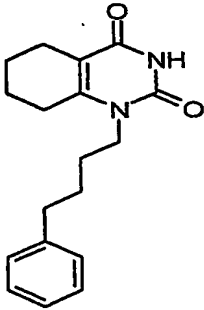
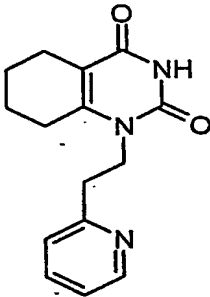
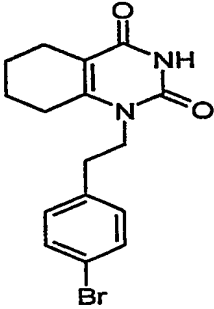
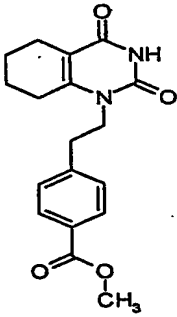
MS (ESIpos): m/z = 432.2 ($M+H$) $^+$

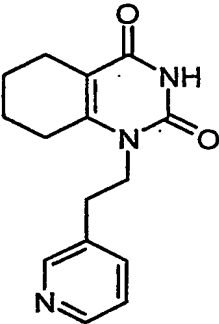
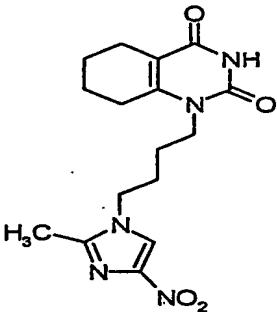
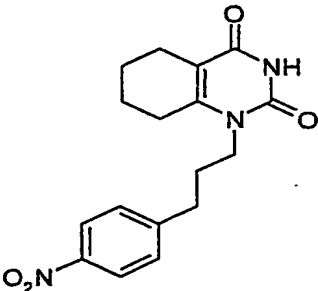
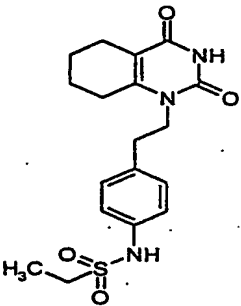
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Ausführungsbeispiele 16 bis 82 wurden analog zu den oben beschriebenen Beispielen 1 bis 15 hergestellt:

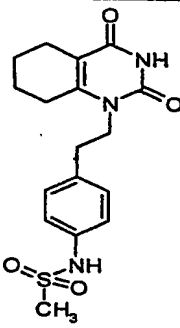
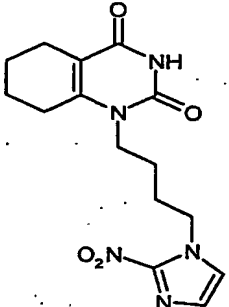
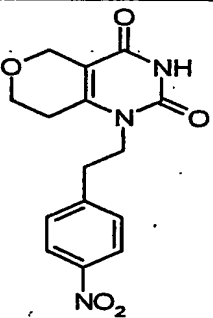
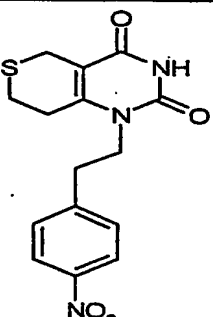
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
16	314,39		3.63 (B)	315.2
17	257,29		2.54 (E)	258
18	330,39		3.70 (E)	331
19	286,33		3.82 (E)	287
20	284,36		3.70 (B)	285.4

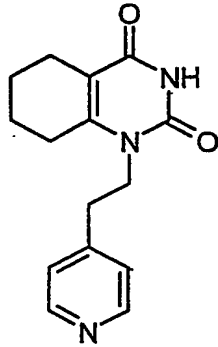
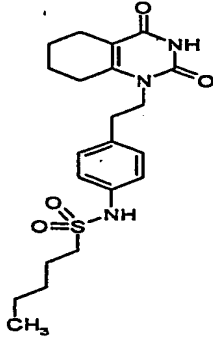
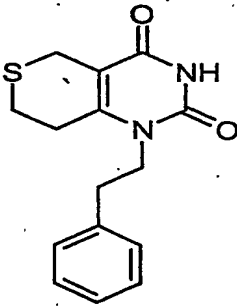
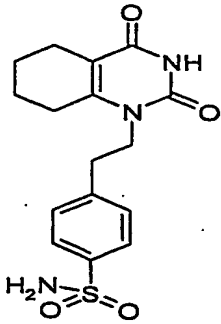
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
21	274,33		2.97 (A)	275
22	275,31		3.03 (A)	276
23	288,35		2.29 (B)	289.1
24	298,38		3.98 (B)	299.1

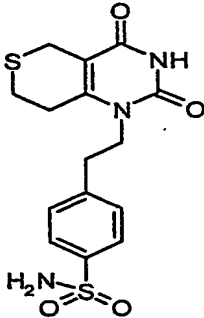
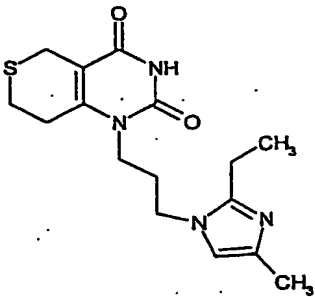
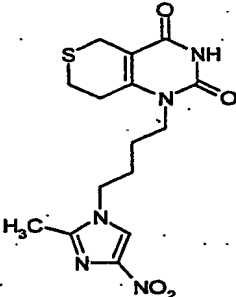
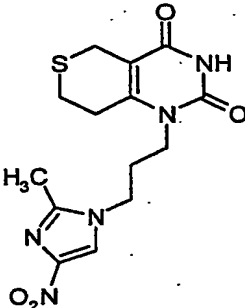
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
25	300,36		4.08 (A)	301
26	328,41		3.81 (B)	329.2
27	320,39		3.93 (B)	321.1
28	315,33		3.40 (B)	316.1

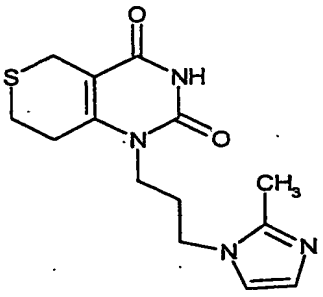
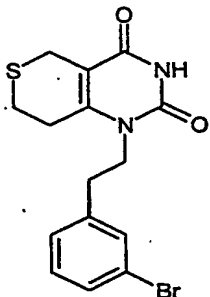
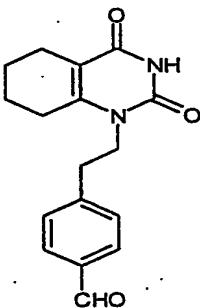
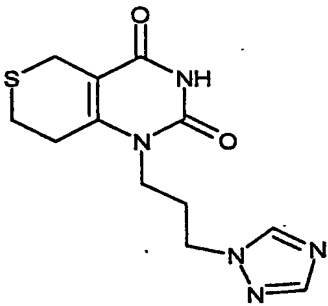
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
29	298,38		3.94 (B)	299.1
30	271,32		0.46 (B)	372.1
31	349,23		4.20 (C)	349
32	328,37		3.40 (B)	329.1

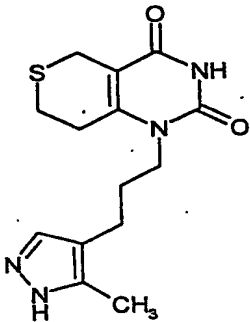
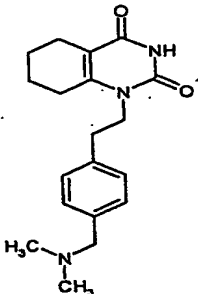
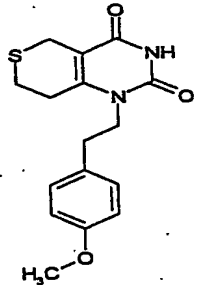
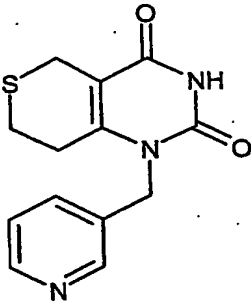
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
33	271,32		0.32 (B)	272.2
34	347,37		3.45 (A)	348.2
35	329,35		3.59 (B)	330.1
36	377,46		3.08 (B)	378.2

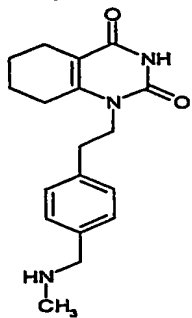
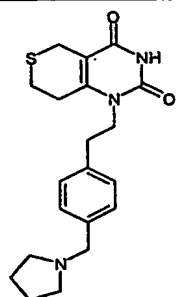
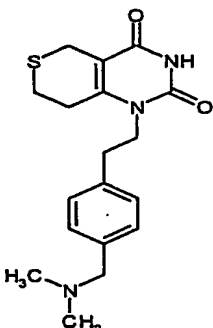
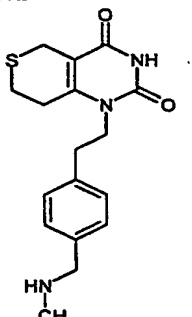
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
37	363,44		2.88 (B)	364.2
38	333,35		3.14 (A)	334,1
39	317,30		3.64 (A)	318
40	333,37		3.91 (A)	334

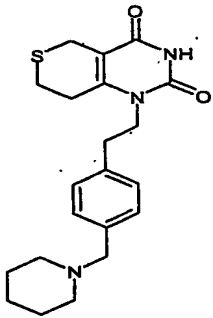
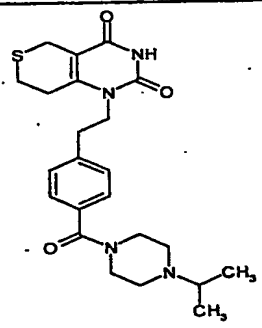
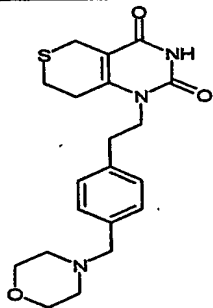
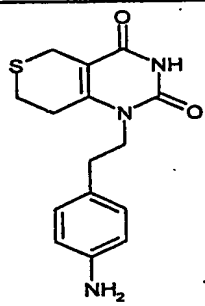
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
41	271,32		2.24 (B)	270 (M-H) ⁺
42	419,54		4.03 (C)	420
43	288,37		3.72 (A)	289.1
44	349,41		3.33 (A)	350.4

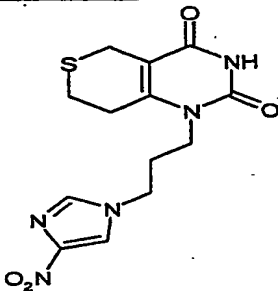
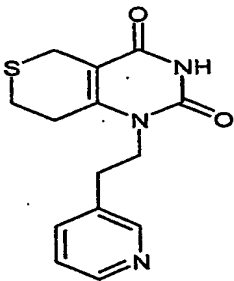
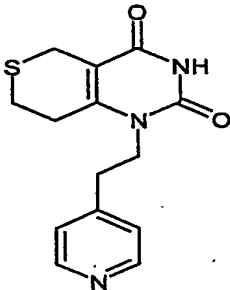
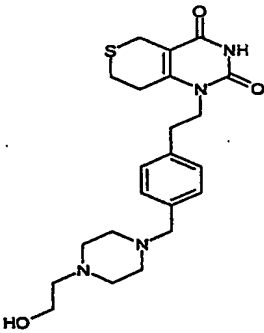
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
45	367,45		3.40 (A)	368
46	334,44		0.53 (B)	335.3
47	365,41		3.38 (A)	383.1 (M+NH ₄) ⁺
48	351,39		3.26 (A)	352

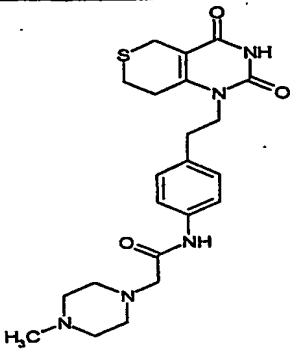
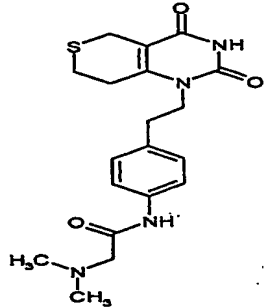
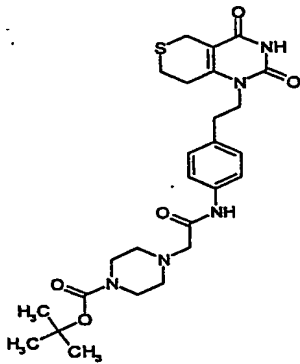
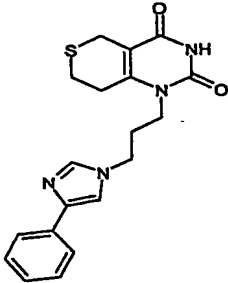
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
49	306,39		0.44 (C)	307
50	367,27		4.23 (A)	367
51	298,34		3.74 (A)	299
52	293,35		2.88 (A)	294

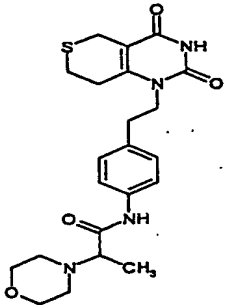
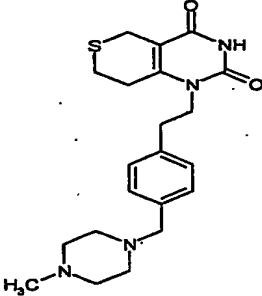
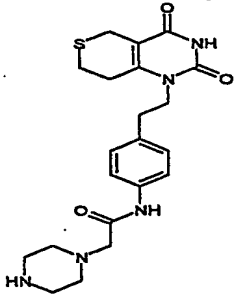
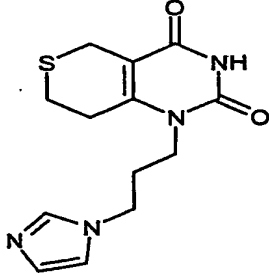
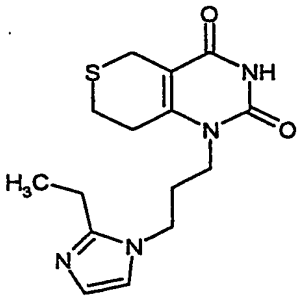
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
53	306,39		3.14 (A)	307
54	327,43		3.35 (A)	328
55	318,40		3.92 (A)	319
56	275,33		2.59 (A)	276

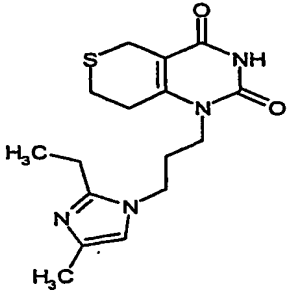
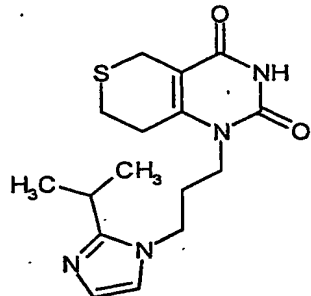
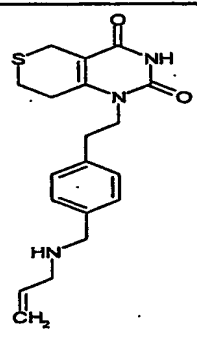
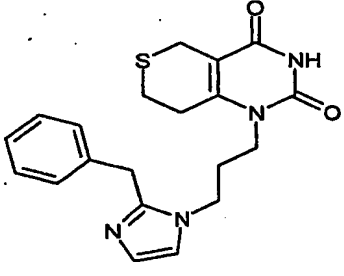
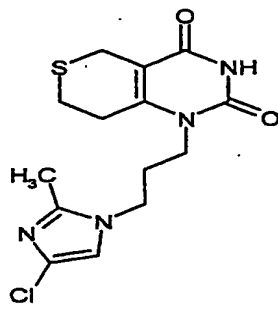
Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
57	313,40	 <chem>CNC(Cc1ccc(cc1)CC2C(=O)NC(=O)C3CCCCC23)Cc4ccccc4</chem>	3.31 (A)	314
58	371,50	 <chem>C1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)CC3C(=O)NC(=O)C4CSCC43</chem>	2.77 (A)	372
59	345,46	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)CC2C(=O)NC(=O)C3CSCC32</chem>	0.83 (B)	346.2
60	331,44	 <chem>CNC(Cc1ccc(cc1)CC2C(=O)NC(=O)C3CSCC23)Cc4ccccc4</chem>	0.81 (B)	332.3

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
61	385,53		3.44 (A)	386
62	442,58		3.33 (A)	443
63	387,50		3.30 (A)	388
64	303,38		3.05 (A)	304

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
65	337,36		3.19 (A)	338
66	289,36		2.89 (A)	290
67	289,36		2.87 (A)	290
68	430,57		3.20 (A)	431

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
69	443,57		3.30 (A)	444
70	388,49		3.30 (A)	389.1
71	529,66		3.80 (A)	530.4
72	368,46		3.57 (A)	369

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
73	444,55		3.38 (A)	445
74	400,54		3.20 (A)	401
75	429,54		3.27 (A)	430
76	292,36		2.86 (A)	293
77	320,42		3.06 (A)	321

Beispiel-Nr.	berech. Masse	Struktur	R _t (min.) / HPLC-Methode	gef. Masse, m/z (M+H) ⁺
78	348,47		3.28 (A)	349
79	334,44		3.27 (A)	335
80	357,48		3.41 (A)	358.4
81	382,49		3.50 (A)	383.3
82	340,83		3.05 (A)	341

HPLC-Methoden:

5 (A): Eluent A: 0.5% HClO₄ in Wasser; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.5 min. 98 % A, 2% B; 4.5 min. 10 % A, 90 % B; 6.7 min. 98 % A, 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Kromasil C18 (60 x 2 mm).

10 (B): Eluent A: 0.1 % Ameisensäure in Wasser; Eluent B: 0.1 % Ameisensäure in Acetonitril; Gradient: 0 min. 90 % A, 10% B; 4 min. 10 % A, 90% B; 6.1 min. 90 % A, 10 % B; Fluss: 0.5 ml/min; Säulentemperatur: 40°C; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Symmetry C18 (150 x 2.1 mm).

15 (C): Eluent A: 0.06 % HCl in Wasser; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 1 min. 90 % A, 10 % B; 4 min. 10 % A, 90 % B; Fluss: 0.6 ml/min; Säulentemperatur: 50°C; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Symmetry C18 (150 x 2.1 mm).

20 (D): wie Methode (A), jedoch mit Gradient: 0.5 min. 98 % A, 2 % B; 4.5 min. 10 % A, 90 % B; 9.2 min. 98 % A, 2 % B.

(E): Eluent A: 0.01 % HCl in Wasser; Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min. 98 % A, 2 % B; 2.5 min. 5 % A, 9 % B; Fluss: 0.9-1.2 ml/min; Säulentemperatur: 70°C; UV-Detektion bei 210 nm; Säule: Symmetry C18 (150 x 2.1 mm).

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg, Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

15

20 **Oral applizierbare Suspension:**

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

25

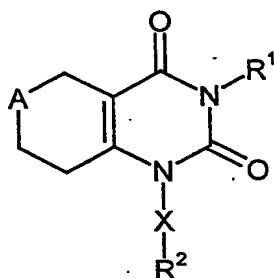
Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

30

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



(I),

worin

A $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder Alkoxycarbonyl bedeutet,

R² Aryl oder Heteroaryl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Halogen, Cyano, Aryl, Hetaryl, Benzyl, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Formyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Di- und Trifluormethoxy, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Hetarylsulfonylamino, $-\text{Y}-\text{OR}^3$ und $-\text{Y}-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein können,

worin

Y CH_2 , $\text{C}(=\text{O})$ oder $^*\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-CHR}^5$ bedeutet,

worin * die Anknüpfungsstelle zum Aromaten oder Heteroaromaten bedeutet,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkoxycarbonyl bedeuten
oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom N, O oder S im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy, Alkoxycarbonyl oder Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, substituiert ist,

R^5 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, das seinerseits durch Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, Amino, Hydroxy, Carboxyl, Guanidino, Imidazolyl, Indolyl, Mercapto oder Methylthio substituiert sein kann,

oder

R^3 und R^5 gemeinsam für Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl stehen,

und

X Alkandiyl, worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann, bedeutet

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

A $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{S}-$ bedeutet,

R¹ Wasserstoff bedeutet,

R² Phenyl, Pyridyl, Pyrazolyl oder Imidazolyl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Halogen, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Formyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino, Hydroxy, Aminosulfonyl und $-\dot{\text{Y}}-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiert sein können,

worin

Y CH_2 , $^*\text{-NH-C(=O)-CH}_2-$ oder $^*\text{-NH-C(=O)-CH(CH}_3\text{)-}$ bedeutet,

worin * die Anknüpfungsstelle zum Aromaten oder Heteroaromaten bedeutet,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeuten

oder

R³ und R⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom N oder O im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls durch Amino, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, substituiert ist,

und

X (C₁-C₄)-Alkandiyl bedeutet

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

A -S- bedeutet,

R¹ Wasserstoff bedeutet,

R² Phenyl oder Imidazolyl bedeutet, die ihrerseits bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe von Nitro, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Methoxycarbonyl und -Y-NR³R⁴ substituiert sein können,

worin

Y CH₂ oder *-NH-C(=O)-CH₂- bedeutet,

worin * die Anknüpfungsstelle zu Phenyl oder Imidazolyl bedeutet,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino substituiert sind, Allyl oder Methoxycarbonyl bedeuten

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methylpiperazin-1-yl, 4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl oder Morpholin-4-yl bedeuten

und

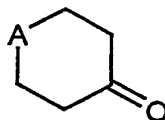
X Ethan-1,2-diyl, Propan-1,3-diyl oder Butan-1,4-diyl bedeutet

und ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der Formel (II)

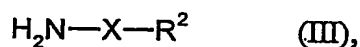


(II),

in welcher

A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt,

mit Verbindungen der Formel (III)

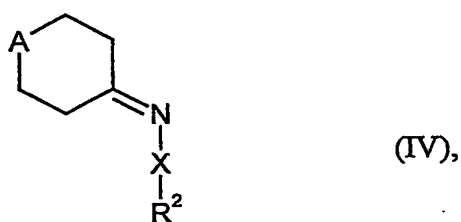


in welcher

X und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

5

zu Verbindungen der Formel (IV)



in welcher

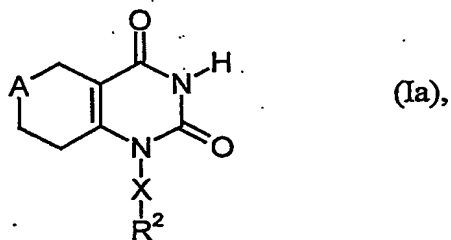
10

A, X und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

umsetzt,

15

anschließend mit Chlorcarbonylisocyanat zu Verbindungen der Formel (Ia)



in welcher

20

A, X und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und R¹ für Wasserstoff steht,

umsetzt,

und gegebenenfalls Verbindungen der Formel (Ia) mit Verbindungen der Formel (V)

5

R^1-Z (V),

in welcher

10

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt aber ungleich Wasserstoff ist und Z für eine Abgangsgruppe steht,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, in denen R^1 ungleich Wasserstoff ist.

15

6. Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

20

7. Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und einen oder mehrere pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff.

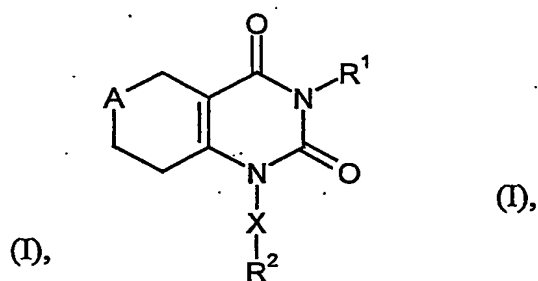
8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Ischämie- und Reperfusionsschäden.

25

Substituierte Alkyluracile und ihre Verwendung

Zusammenfassung

Es werden neue Verbindungen der Formel (I)



ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.